

**Experimentelle Untersuchungen bei Einwirkung
von Thromboidm auf verschiedene Organe
am Kaninchen**

Friedrich Kaufmann



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der chirurgischen Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. E. FREY

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN BEI EINWIRKUNG
VON THROMBODYMIUM AUF VERSCHIEDENE ORGANE
AM KANINCHEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Friedrich Kaufmann
aus Nürnberg

München 1958



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Professor Dr. E. K. FREY
Mitberichterstatter : Priv.-Doz. Dr. W. HARTENBACH
Dekan : Professor Dr. W. BÜNGELER

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Juni 1958

Meiner lieben Mutter
in Dankbarkeit

Zur Verhütung von postoperativen Thrombosen und Embolien wird seit jüngster Zeit die systematische Durchführung einer allumfassenden Thrombo-Embolie-Phrophylaxe als erforderlich angesehen. In der chirurgischen Klinik der Universität München konnten innerhalb der letzten Jahre ausreichende Erfahrungen über eine derartige Therapie gesammelt und die Vor- und Nachteile der gebräuchlichsten Antikoagulantien an Hand klinischer und experimenteller Ergebnisse beurteilt werden (Hartenbach (12)). Neben der Tatsache, dass allen Antithrombotica eine mehr oder weniger starke kapillarschädigende Wirkung nachgewiesen werden konnte, ist darüber hinaus jedes dieser Mittel mit spezifischen Vor- und Nachteilen behaftet.

So scheiterte die allgemeine Einführung von Heparinen bisher an den zu hohen Kosten. Die Heparinoide konnten sich nicht durchsetzen, da ihre antikoagulierende Wirkung im Verhältnis zu ihrer Toxizität zu gering ist. Bei den reinen Dicumarol-Derivaten wird die relativ lange Latenzzeit und die Notwendigkeit der fortlaufenden Kontrolle des Prothrombinspiegels als Nachteil empfunden, während sich verschiedentlich bei Applikation des Cumarinderivats Marcumar der Prothrombinspiegel infolge anhaltender Wirkung dieses Mittels erst nach Tagen normalisieren lässt (12).

Einen neuen Beitrag zur Antikoagulantientherapie stellt das vor einiger Zeit von Vincke entwickelte Neodym-Sulfo-Isonikotinat (Thrombodym) dar. Es zeichnet sich durch bemerkenswerte klinische Vorteile aus, nämlich durch eine Verkürzung der Latenzzeit bis auf wenige Minuten, durch seine konstante Wirkung und durch das Fehlen einer funktionellen Kumulation (Wilbrand (29)). Dadurch wird eine schematische Anwendung in der Thromboprophylaxe ohne Prothrombinwertkontrolle möglich (Hartenbach (12)). Demgegenüber steht die Tatsache, dass die Ausscheidung von Thrombodym über den normalen Weg nicht nachgewiesen werden kann, sondern eine Ablagerung im

RES einiger parenchymatöser Organe vorgefunden wird. Über Speichervorgänge wie wir sie im Tierversuch bei ein- bis vierfacher therapeutischer Dosierung beobachteten, wird im experimentellen Teil berichtet.

Thrombodym enthält das Neodymsalz der 3-Sulfo-isonikotinsäure (Neodym-sulfoisonikotinat) in wässriger, neutraler Form und wird in 2,25 prozentiger, steriler, isotonischer Lösung in Ampullen geliefert +). Es zählt zur Gruppe der Salze seltener Erden.

Die seltenen Erdmetalle, unter denen man eine Reihe von Elementen versteht, die hauptsächlich in einigen Mineralien, besonders dem Cerit und Monazit vorkommen, haben vor 25 Jahren kaum praktische Anwendung gefunden. Dies lag in der Hauptsache daran, dass bis zu diesem Zeitpunkt noch keine systematischen Untersuchungen über ihre biologischen Wirkungen erfolgt waren und das Wissen über die pharmakologischen Wirkungen der seltenen Erdmetalle noch recht lückenhaft war. Besonders V i n c k e ist es zu verdanken, dass heutzutage die Pharmakologie dieser Elementgruppe weitgehend geklärt ist.

Die ersten Untersuchungen, die sich mit der augenfälligsten Eigenschaft der seltenen Erden, der Verlängerung der Blutgerinnungszeit, befassen, nahm A i a z z i - M a n c i n i vor, der 1927 eine sehr ausgeprägte, gerinnungshemmende Wirkung des Lanthanchlorids fand (1).

G u i d i stellte 3 Jahre später fest, dass Neodym die Blutgerinnung sowohl in vitro als auch in vivo hemmt (10). Untersuchungen über Resorption, Verteilung und Ausscheidung von anorganischen, wasserlöslichen Salzen seltener Erden zeigten, dass die seltenen Erden bei subkutaner oder peroraler Applikation nur sehr schlecht bzw. überhaupt nicht resorbiert werden. Offenbar lagern sie sich bereits im Gewebe bzw. im Darmepithel als unlösliche Verbindungen ab.

In Deutschland erschienen erstmals 1936 Berichte über eine beobachtete Verringerung der Blutgerinnungszeit durch Salze seltener Erden. K ü r t e n, D y c k e r h o f f, B e h m, G o o s e n s und M i e h l e r berichten,

+) Hersteller: C.F. Asche & Co. AG. Hamburg.

dass Thor und besonders Neodym eine stark hemmende Wirkung auf die Gerinnung von recalcifiziertem Rinderoxalatplasma ausüben (5, 15). In Versuchen an Kaninchen und Ziegen liess sich das Blut dieser Tiere durch intravenöse Injektion von Neodymacetat für Stunden ungerinnbar machen. Kürten beobachtete ferner bei zwei Kaninchen, denen er 30 mg Neodymchlorid intravenös injiziert hatte, eine Erhöhung der Blutgerinnungszeit auf ein Vielfaches der Norm. Dieses Ergebnis konnte er auch für den Menschen in einem Selbstversuch bestätigen (15).

Die ersten ausgedehnteren Versuche mit Chloriden der seltenen Erden bei intravenöser Injektion an Kaninchen wurden 1937 von V i n c k e und Oelkers ausgeführt (27). Bei einer Verabreichung von 30 mg/kg Körpergewicht der Chloride des Lanthans, Cers, Praseodyms, Didyms und Neodyms wurde die Blutgerinnungszeit stark verlängert. Wenn die Neodymchloridkonzentration im Blut auf 100 mg % angehoben wurde (= 50 mg/kg Körpergewicht), trat zwar in vivo eine Erhöhung der Blutgerinnungszeit auf viele Stunden ein, in vitro konnte jedoch keine Wirkung beobachtet werden. Hier trat erst eine deutliche Hemmung der Blutgerinnung bei 250-500 mg % ein. Die Ursache für die blutgerinnungshemmende Wirkung hoher Konzentrationen von Salzen seltener Erden dürfte, nach der damaligen Ansicht, vielleicht zum Teil mit der stark eiweissfällenden Eigenschaft dieser Salze zusammenhängen. Hierfür sprach, dass die Wirkung aller untersuchten seltenen Erden bzw. ihrer Chloride in vitro etwa gleich stark war und dass auch Kupfersulfat die Blutgerinnung bei Konzentrationen, die Eiweiss fällen, hemmte (27). Dieser Befund stand übrigens in Übereinstimmung mit den Angaben von Häusler und Schnetz, die feststellten, dass Schwermetallsalze von einer bestimmten Konzentration an aufwärts in vitro die Blutgerinnung hemmen (13).

Eine endgültige Erklärung für den Wirkungsmechanismus der seltenen Erden auf die Blutgerinnungshemmung scheint V i n c k e einige Jahre später erbracht zu haben.

Wenn man den Vorgang der Blutgerinnung in aller Kürze schematisch darstellen will, so lassen sich entsprechend der klassischen Gerinnungslehre bei ihm die beiden folgenden Phasen unterscheiden: In der ersten Phase entsteht das Gerinnungsferment Thrombin aus seiner unwirksamen

Vorstufe, dem Prothrombin (Thrombogen), durch Einwirkung von Kalziumionen und Thrombokinase. In der zweiten Phase kommt es durch Einwirkung des Thrombins auf das im Blutplasma gelöste Fibrinogen zur Bildung des unlöslichen Fibrins.

Eine Hemmung der Blutgerinnung kann nun durch Beeinflussung der verschiedenen bei diesem Vorgang beteiligten Faktoren erreicht werden. Einmal kann man den Vorgang der Aktivierung des Prothrombins zu Thrombin hemmen, indem man die hierbei eine katalytische Funktion ausübenden Kalziumionen aus dem System entfernt. Hierauf beruht die gerinnungshemmende Wirkung von kalziumfällenden bzw. entionisierenden Verbindungen wie Natriumoxalat, Natriumfluorid oder Natriumzitrat. Andererseits kann man eine Verzögerung oder Aufhebung der Gerinnung durch Hemmung des Prothrombins bzw. des Thrombins selbst erzielen. Zu dieser Gruppe von Körpern gehören das Hirudin und das Heparin. Das Hirudin wird meist in der Hauptsache als Antithrombin angesehen; ausserdem soll es die Umwandlung des Prothrombins in Thrombin verhindern. Das Heparin greift ebenfalls in die erste Gerinnungsphase ein (22).

Bei den von Vincke durchgeführten Versuchen am Kaninchen mit Salzen seltener Erden, vornehmlich des Neodyms, ergab sich, dass das Maximum der blutgerinnungshemmenden Wirkung erst nach geraumer Zeit (einhalb bis zwei Stunden nach der intravenösen Applikation) auftrat, während beispielsweise nach Injektion von Heparin das Maximum der Blutgerinnungshemmung praktisch sofort erreicht war. Die ausführlichen Untersuchungen gestatten nach Vincke die Schlussfolgerung, dass die seltenen Erden dadurch die Blutgerinnung hemmen, dass sie als Antiprothrombine wirken. "Es kann vorerst noch nichts darüber ausgesagt werden, ob sie das Prothrombin infolge ihrer eiweissfällenden Wirkung aus dem Blut ausfällen oder ob sie bereits die Bildung dieses Körpers in der Leber hemmen." (22). Erst in sehr hohen Dosen (75 mg/kg Körpergewicht) bewirken sie daneben eine Verringerung des Fibrinogengehaltes des Blutes.

Wilbrand sah in der Klinik bei therapeutischer Anwendung von Thrombolytikum einen der intravenösen Injektion unmittelbar folgenden deutlichen Abfall des Prothrombingehaltes im Blut (29). Diese Beobachtungen konnte Hartenbach dahingehend belegen, dass bereits 30 Minuten

nach der intravenösen Injektion von Thrombodium der Prothrombinspiegel von einem Indexwert von 115 % auf 75 % abgesunken war (12). Wilbrand schliesst sich nach seinen eigenen klinischen Beobachtungen der Auffassung Vinckes an, dass Thrombodium, respektive Salze seltener Erden, peripher angreifen und das in der Blutbahn zirkulierende Prothrombin ausschalten. Bezüglich des Wirkungsmechanismus wird von dem Autor die stark eiweissfällende Eigenschaft der dreiwertigen Seltenen-Erd-Ionen angesehen, die eine feine Ausfällung des Prothrombins, welches der Globulinfraktion angehört, möglich machen würde. Dennoch konnte keine Änderung in der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit festgestellt werden, was bedeutet, dass der Albumin-Globulin-Quotient durch die Eiweissfällung keine Änderung erfährt. Auch zeigte die Überprüfung der Thrombodiumwirkung auf menschliche Plasmaeiweisse keine wesentliche Änderung im Elektropherogramm.

Die seltenen Erden greifen also in die früher erwähnte erste Phase des Gerinnungsvorganges ein, eine Eigenschaft, die sie mit dem Heparin und dem Hirudin teilen.

Bamann und Fischler nehmen an, dass darüber hinaus die seltenen Erden auch über den Phosphatstoffwechsel in den Vorgang der Blutgerinnung eingreifen (2).

Die Applikation von Salzen seltener Erden übt keinen deutlichen Einfluss auf das Blutbild aus. Weder durch die einmalige, noch die mehrfach wiederholte, intravenöse Injektion (5 mal 30 mg/kg) der Chloride von Lanthan, Cer, Praseodym und Thor konnte eine ausgesprochene Veränderung im Blutstatus und in der Zahl der Blutplättchen am Kaninchenblut festgestellt werden. Auch die chronisch perorale Verabfolgung der genannten Verbindungen war ohne Wirkung (19, 23).

Untersuchungen mit Thrombodium, das über längere Zeit in ein bis 2-facher therapeutischer Dosierung Versuchspersonen verabreicht worden war, haben sowohl in der Leukozytenzahl als auch im Differenzialblutbild keine pathologischen Veränderungen ergeben (29).

Einflüsse auf Herz und Kreislauf konnten bei Verwendung verschiedener Kationen den Salzen seltener Erden im Sinne einer Blutdrucksenkung zwar nachgewiesen werden, doch zeigte sich auch eine augenfällige Abhängig-

keit von Herz und Kreislaufveränderungen bei der Verwendung verschiedener Anionen (24). So scheiterte der therapeutische Gebrauch von anorganischen Salzen seltener Erden und von Neodymacetat, das 1939 in Form des Präparates "Auer 144" schon klinisch erprobt wurde, an der, für die in Betracht kommenden Dosen, stark herzscheidigenden Wirkung (6, 26). Andere Untersuchungen stellten dagegen eine erfreuliche Entdeckung dar. Vincke gelang der Beweis, dass die Nikotinate einer grossen Anzahl seltener Erden nicht nur die blutdrucksenkende Eigenschaft der meisten seltenen Erden vermissen lassen, sondern dass sie im Gegenteil sogar eine - bei Frischoperierten zweifelsohne therapeutisch günstige - nicht zu starke, aber ziemlich lang anhaltende Blutdrucksteigerung verursachen (24). Auch wurde die Herztätigkeit durch diese Art von Verbindungen gar nicht oder nur unwesentlich beeinflusst (24). Immerhin konnte Hartenbach in Versuchen am Hund bei intravenösen Gaben von Thrombodium (Neodymsulfoisonikotinat), in einer Dosierung bis zu 12 mg/kg Körpergewicht, eine Veränderung der Blutdruckkurven an der Carotis nicht feststellen (12).

Bei der Prüfung der blutgerinnungshemmenden Wirkung fiel auf, dass mit den Acetaten des Lanthans, des Praseodyms und des Neodyms, gerade die Nikotinate des Neodyms und des Samariums die Blutgerinnung am stärksten hemmen (23). Es scheint also die Verbindung zwischen Neodym oder Samarium mit der Nikotinsäure (ebenso Isonikotinsäure wie sie im Thrombodium vorliegt) eine hinsichtlich Blutgerinnungshemmung und Herz- und Kreislaufwirkung therapeutisch optimale Lösung darzustellen.

In umfangreichen Versuchen an Kaninchen mit Chloriden verschiedener seltener Erden überprüften Vincke und Oelkers die Toxizität und die Wirkung auf Stoffwechselvorgänge (28). Nach einmaliger intravenöser Verabfolgung von 30 - 50 mg der verschiedenen Salze pro kg Körpergewicht innerhalb von 12 bis 48 Stunden, "konnte an den inneren Organen niemals ein pathologischer Befund, der auf seltene Erden hätte zurückgeführt werden können, erhoben werden". Histologisch war eine Schädigung von Herz, Leber, Nieren und Lunge nicht erkennbar. Bei einer Erhöhung der Dosis um das Zehnfache innerhalb der gleichen Zeiteinheit, schienen ebenso Veränderungen, die auf eine Giftwirkung zurückzuführen gewesen wären, ganz zu fehlen. Die in wenigen Fällen in der Leber

beobachteten, degenerativen Veränderungen, die mit Zerfall und leichter Verfettung von Leberzellen einhergingen, wurden als Folge der bei diesen hohen Dosen aufgetretenen Anämien und nicht als Zeichen einer Giftwirkung aufgefasst.

Versuchstiere, die etwa zweieinhalb Monate lang die verschiedenen seltenen Erden täglich per os erhalten hatten, wiesen auch histologisch keine krankhaften Veränderungen auf.

Diese Befunde wurden kurze Zeit darauf von Fischler und Roeckl bestätigt (8). Die genannten Autoren untersuchten die Beeinflussung der Leberfunktion und Leberstruktur an Kaninchen, die mit den Acetaten, Chloriden oder Nitraten des Lanthans und Neodyms, in einzelnen Versuchen auch des Praseodyms und Yttriums behandelt wurden. Die Injektionen grösserer Dosen dieser Salze (50 - 60 mg Jon (!) pro kg Körpergewicht) bewirkten in der Leber zeitlich begrenzte anatomische Läsionen, die je nach der angewendeten Menge, in leichten bis schwersten Degenerationszuständen im Zentrum der Leberacini und in starker Verfettung und Vakuolisierung der Leberzellen bestanden. Mit dem Abklingen der toxischen Wirkungen standen diese Veränderungen aber sofort still und waren unmittelbar darnach von sehr erheblichen Regenerationserscheinungen gefolgt, was sich am Auftreten sehr zahlreicher Mitosen im Leberparenchymgewebe selbst nachweisen liess. Auch fand sich bei wiederholten Injektionen Narbengewebe an Stelle der zu Grunde gegangenen Leberparenchymzellen. Auf der Höhe der Wirkung der Salze trat bei den Versuchstieren ein Gewichtssturz auf, sowie eine Blutzuckersenkung; im Urin liessen sich Tyrosin, Leucin und Urobilin nachweisen. Diese Erscheinungen bildeten sich mit dem Aufhören der Salzwirkung ebenfalls in wenigen Tagen zurück. Über Wochen und Monate fortgesetzte Injektionen sehr kleiner Mengen der seltenen Erden verursachten schliesslich ebenfalls starke Veränderungen in der Leberstruktur. Die Ursache der klinischen und anatomischen Erscheinungen wurde von Fischer und Roeckl in einer Lähmung der innersekretorischen Fermentwirkung der Leber gesehen.

In Fortführung dieser Versuche beschrieben B a m a n n und Fischler gleiche Erscheinungen (2). Einmalige Gaben von 20 - 30 mg Lanthan-Ion/kg Körpergewicht veranlassten weder im Allgemeinbefinden der

Tiere noch in der anatomischen Leberstruktur nachweisbare Veränderungen. Injektionen höherer Dosen (50 - 60 mg Ion/kg) waren von deutlichen Krankheitserscheinungen gefolgt. Ausser in der Leber konnten in den sonstigen Organen im allgemeinen keine pathologischen Befunde erhoben werden. Nach Ansicht der Autoren spalten die Salze seltener Erden infolge ihrer phosphatatisch-katalytischen Wirkung Ester der Phosphorsäure, führen aber auch - wie die entsprechenden Fermente - Meta-Pyro- und Polyphosphate in Orthophosphate über. Die katalytische Wirkung erstreckte sich über einfache, unphysiologische Substrate hinaus auch auf solche, die im Kohlenhydratstoffwechsel eine Rolle spielen, wie z.B. auf Glukose-1-phosphorsäure, Glukose-6-phosphorsäure, Adenosin-triphosphorsäure (Phosphatdonator und Energieübertragungssystem) und Muskeladenylsäure. Des weiteren sollen die im wesentlichen im Cytoplasma, in kleiner Menge auch im Nukleolus des Zellkerns vorkommende Ribonukleinsäure, sowie die im Chromatin des Zellkerns lokalisierte Desoxyribonukleinsäure eine Aufspaltung erfahren. Auch die Tatsache, dass im Tierversuch bei experimenteller Verminderung der Zuckervorräte der Leber durch Hunger und Phlorrhizingaben und nunmehr folgender Injektion von geringen, sonst sicherlich nicht schädlich wirkenden Lanthanmengen eine Totaldegeneration dieser Lebern sowie der Tod der Tiere folgte, deute darauf hin, dass die seltenen Erden auch in andere Vorgänge eingreifen und anderweitig Störungen verursachen. Da die seltenen Erden auch die Polynukleotide Ribonukleinsäure und Desoxyribonukleinsäure zerlegen, können unter experimenteller Kohlenhydratverminderung auch im Zellinneren lokalisierte und dadurch schwer zugängliche Stoffe dem katalytischen Eingriff von seltenen Erden ausgesetzt sein, während ohne Kohlenhydratverminderung die erste Einwirkung der "Katalysatoren" sich dem im Säftestrom des Organismus bzw. der Organgewebe leichter zugänglichen Phosphorsäureverbindungen zuwende." Den seltenen Erden komme also auf Grund der Beobachtungen von Fischler und Roeckl nicht eine direkte "Gift"-Wirkung zu, sondern diese Salze verursachen vielmehr durch ihre Fähigkeit phosphatatisch-katalytisch zu wirken und als Phosphatacceptoren zu fungieren, "eine Blockierung und Entgleisung des Stoffwechsels".

Die histologisch-anatomischen Veränderungen konnten allerdings, wie die Autoren selbst zugegeben haben, erst erreicht werden, als sie "bis

zur Grenze der letalen Dosis" herangegangen waren. Zum anderen wurden diese Ergebnisse bei Verwendung von Lanthansalzen erhalten, die gegenüber Neodymsalzen eine wesentlich grössere Toxizität besitzen. Eine Beurteilung der therapeutischen Verwendbarkeit bestimmter Salze an Hand solch extremer Versuche mag somit mit manchen Zweifeln behaftet sein.

Zu qualitativ ähnlichen, quantitativ jedoch weitaus geringeren Veränderungen kam Vincke bei der histologischen Organuntersuchung von Kaninchen, die mit Neodym-, Praseodym- und Samariumnikotinat in einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht vierzehnmal innerhalb von 8 bis 14 Tagen behandelt worden waren (25). In der Niere zeigten sich, abgesehen von geschwollenen Hauptstücken keine wesentlichen Veränderungen. Die Leber bot neben einer vakuoligen Aufhellung der Leberzellen stets Rundzelleninfiltrate und Granulome als Zeichen entzündlich-reparativer Vorgänge. Diese histologischen Veränderungen waren wenige Wochen nach Versuchsende zum grössten Teil wieder verschwunden.

Als auffälligster Befund bei der histologischen Untersuchung der Organe von Versuchstieren die mit Salzen seltener Erden behandelt worden waren, wird von allen Autoren eine Speicherung von "Fremdstoff" beschrieben.

Bereits Guidi stellte fest, dass das intravenös verabreichte Neodymchlorid weder im Urin noch in den Faeces erschienen war (10). Er fand beim Kaninchen eine Speicherung in Haut, Muskel und Knochen, sowie Spuren in Lunge und Darm, dagegen keine Anreicherung des Neodyms in Leber und Milz. Als möglichen Ausscheidungsort gab er die Lunge an. Vincke und Oelkers berichteten über eine zum Teil sehr hochgradige Wucherung stark gespeicherter Makrophagen in der Milz (28). Ebenso fand sich fast immer eine starke Speicherung körniger, schwärzlicher Massen in den Kupfferschen Sternzellen der Leber. Auch Fischler und Roedel sahen in dem an Stelle des untergegangenen Leberparenchyms getretenen cirrhotischen Gewebes noch Reste von Leberzellen, die aus mehreren zusammengeklumpt waren und ihr Fett grösstenteils verloren hatten. Diese waren mit einem Pigment erfüllt, das in seiner Beschaffenheit am meisten an das Pigment bei brauner Atrophie der Herzmuskelzellen erinnerte. Die Eisen-, Kalk- und Bilirubinreaktion fiel an diesem

Pigment negativ aus (8). Hartenbach fand Thrombодыmsalze in Form brauner Kristalle vorwiegend im Zentrum der Leberläppchen und entlang dem Trabekelsystem der Milz (12).

Eine Erklärung für diese Befunde dürfte nach Ansicht von Vincke und Oelkers darin zu suchen sein, dass die Salze der seltenen Erden im Blute höchstwahrscheinlich als Phosphate und Carbonate zum Teil ausfallen. Gestützt wird diese Meinung durch Reagenzglasversuche, wobei sich einige Zeit nach der Mischung von Lösungen der seltenen Erden mit Serum eine sehr feinkörnige Trübung einstellt. Somit dürfte es sich also, nach Ansicht des Autors, bei den in den Kupfferschen Sternzellen der Leber und in der Milzpulpa beobachteten Speicherungen um ähnliche Vorgänge handeln, wie sie nach intravenöser Applikation von Tuschesuspensionen oder von Ölemulsionen u. dergl. gefunden werden (28).

Nach dem Kriege hat die Frage der Speicherung von seltenen Erden ausserordentlich grosses Interesse gefunden. Der Hauptgrund ist darin zu sehen, dass diese Verbindungen in Form von radioaktiven Isotopen bei Atombombenexplosionen in grosser Menge auftreten. Infolgedessen wurde überall in der Welt nach Möglichkeiten gesucht, die Ausscheidung dieser Spaltungsprodukte aus dem menschlichen Organismus zu beschleunigen und genaue Kenntnis über die Wirkungsweise dieser Speichervorgänge zu erhalten (3).

Die von Vincke vertretene Ablagerungstheorie setzt die Vorstellung voraus, dass Salze seltener Erden durch die an anderer Stelle erwähnte Serumweißsfällung als unlösliche Partikel im Blutstrom ausfallen. In der logischen Weiterentwicklung dieses Gedankengangs ist nunmehr zur Elimination dieser Partikel aus dem Blutstrom die aktive Wirkung phagozytierender Zellelemente erforderlich, nachdem eine in Betracht zu ziehende Filterwirkung durch die Kapillaren dieser "Ablagerungsorgane" nicht dem Speicherungsbefund entspricht. ¹⁾

Umso interessanter sind die Untersuchungen von Gofman, der das Verteilungsmuster von kolloidalen Radioisotopen des Yttrium, Zirkonium und Columbium im Knochenmark, in der Leber und in der Milz an Mäusen

1) experimenteller Teil

und Kaninchen beschrieb. Die intravenös verabreichten Kolloide von relativ grosser Partikelgrösse ²⁾ verschwanden sehr rasch aus dem Blutstrom ³⁾ und setzten sich besonders in Leber und Milz ab. Kolloide von geringerer Grösse ⁴⁾ verschwanden langsamer aus dem Blutstrom ⁵⁾ und wurden hauptsächlich vom Knochenmark und von der Leber aufgenommen. Diese beiden Organe speicherten auf Grund ihres hohen Gewichtsanteils, verglichen zum Körpergewicht, die Hauptmenge der injizierten Substanzen, jedoch stellte man fest, dass im Verhältnis des gespeicherten Kolloids zum Organgewicht, die Aufnahmefähigkeit der Milz dreimal so gross war, wie die der Leber.

Diese Untersuchungen lassen die Frage noch offen, ob zur Speicherung der länger im Blute verweilenden Kolloide deren Polymerisation die Voraussetzung ist, oder ob die Partikel solange im Serum verweilen, bis sie langsam in ihrer ursprünglichen Grösse aus dem Blutstrom verschwinden. (9).

So vertritt auch C a t s c h die Ansicht, dass der Dispersitätsgrad der kolloiden Aggregate die Schnelligkeit ihrer Elimination aus dem Blutkreislauf, das Verteilungsmuster, sowie die Nierenfähigkeit der inkorporierten Radioisotope bestimmt. Von Bedeutung sei weiterhin die Anwesenheit bestimmter Stoffwechselprodukte, die, wie Aminosäuren, Ziträt, Laktat und andere Oxyssäuren, bestimmte Radioisotope komplex binden und hiermit in eine molekular-disperse Form überführen können. Die sich infolgedessen bildenden Radiokolloide können an Phasengrenzflächen, so z.B. an Plasmaproteinen adsorbiert werden (3).

Weiterhin erhebt sich die Frage, auf welche Weise es zu einer Bindung zwischen Eiweissbestandteilen und Salzen seltener Erden kommen kann.

Die jüngsten Untersuchungen darüber stammen aus dem Arbeitskreis um Laszlo und Stern vom Montefiore Hospital, New York und dem Polytechnic Institute of Brooklyn. Stern und Steinberg zeigten, dass

2) Tyndallphänomen positiv, bei 10 - 15000 U/min noch zentrifugabel

3) $T \ 1/2 = 30 \text{ sek-1 min}$

4) schwacher Tyndalleffekt, nur ultrazentrifugabel

5) $T \ 1/2 = 30-80 \text{ min}$

die Chloride von Yttrium, Lanthan, Praseodym, Neodym und Samarium sich mit dem Natriumsalz der Desoxyribonukleinsäure derart umsetzen, dass unlösliche Komplexe entstehen (21). Diese Untersuchungen stützten sich auf die Beobachtungen von Hammersten, der durch Zugabe von Lanthannitrat zu einer niedrig konzentrierten Lösung eines Natriumsalzes der hochpolymerisierten Desoxyribonukleinsäure einen Niederschlag herbeiführte. Dieser Niederschlag war innerhalb der physiologischen pH-Breite unlöslich (11). Casperson benutzte übrigens diese Eigenheit des Lanthans zur Fixation von Nukleinsäurestrukturen der Chromosomen (4). Die Unlöslichkeit dieser Komplexverbindungen könnte nach Ansicht von Stern und Steinberg dadurch erklärt werden, dass die Ionen der seltenen Erden mit den Phosphatgruppen eng benachbarter Polynukleotidketten derart eine Bindung eingehen, dass dadurch ein dichtes Netzwerk von Nukleinsäurefäden gebildet wird.

Diese chemisch-physiologischen Untersuchungen werden von Laszlo und Stern an Hand von Beobachtungen über die Verteilung des Lanthans im Säugetierorganismus an Mäusen bei intravenöser Injektion von Lanthanchlorid in vivo diskutiert (17, 18). Der Grad der Komplexbildung in vivo hänge wahrscheinlich von der Affinität der verwendeten Salze gegenüber den chemischen Rezeptoren innerhalb der Zelle, also den Nukleoproteinen, von der Häufigkeit solcher Rezeptoren und ihrer Wandlungsfähigkeit während des Zellwachstums und der Zellteilung ab. Die Untersuchungsergebnisse sprechen für eine stärkere Speicherung in der Leber, wogegen andere Gewebe, wie das Skelettsystem, eine relativ geringe Aufnahmefähigkeit zeigen. Das Verteilungsmuster von Lanthan, als dem Vertreter der seltenen Erden, hängt, wie Laszlo und Stern berichten, sowohl vom Elementstatus ab, d.h. inwieweit die verwendeten Salze ionisiert oder nicht ionisiert sind, als auch vom Mengenverhältnis der beigegebenen stabilen Trägersubstanz zu den applizierten Radio-Isotopen. So scheint z.B. ein nichtionisierter Komplex eine mehr uniforme Verteilung über die verschiedensten Gewebe zu haben, im Gegensatz zum ionisierten; auch findet man bei der Applikation von La^{140} mit stabiler Trägersubstanz eine Verringerung der Speicherung im Skelettsystem, gegenüber der Verwendung von trägerfreiem Material (17).

Diese lenkbaren, auffälligen Unterschiede im Verteilungsmuster können bisher nur in der Erscheinungsform beurteilt werden, lassen aber eine end-

gültige Klärung der ursächlichen Wirkung noch nicht zu.

Auch die Frage der Ausscheidung dieser in Körpergeweben gespeicherten Stoffe entbehrt nicht einer gewissen Problematik.

Aus der Arbeit von Laszlo und Stern geht hervor, dass z.B. der Lanthangehalt der Leber 20 Stunden nach der Injektion 41 Gamma/g Gewebe und nach 144 Stunden noch 24 Gamma/g Gewebe betrug. Es war also der Lanthangehalt nach 6 Tagen um fast die Hälfte abgesunken (17).

Hartenbach erbrachte immerhin den Beweis, dass Thrombodium, welches in unphysiologisch hohen Dosen verabreicht worden ist, noch nach 9 Monaten in Leber und Milz nachzuweisen war (12). Versuche von Lass, Scharpf und Wunderlich mit Thrombodium, das mit radioaktivem Neodym markiert war, zeigten ein langsames Absinken des Neodymgehaltes der Leber. So fanden sich am ersten Tag nach der letzten Injektion 52 % und am 67. Tag 38 % der insgesamt verabreichten Menge in diesem Organ (16).

Endlich darf festgestellt werden, dass bisher allen Versuchen, die sich mit einer Ausscheidungsintensivierung mit Hilfe von pharmakologischen Substanzen oder mit Hilfe einer Beeinflussung von physiologischen oder physiologisch-chemischen Funktionen und Systemen befasst haben, der entscheidende Erfolg versagt blieb. (3). Die von Catsch beschriebene Methode des Gewichtsdosiseffekts eröffnet insofern keine therapeutischen Perspektiven, als in allen Fällen die Erhöhung der Gewichtsosis, d.h. die Zuführung entsprechend stabiler Isotope, nicht zu einer Erhöhung der Ausscheidungsrate, sondern nur zu einer Veränderung des Ausscheidungsmusters führte (3).

Auch wurde versucht, die Ausscheidung von seltenen Erden durch Verabfolgung geeigneter Chelate, wie z.B. Aethylendiamintetraessigsäure (ADT) zu steigern. Diese Versuche waren erfolgreich, jedoch steht einer therapeutischen Verwendung in ausgedehntem Masse bisher noch die toxische Wirkung der ADT entgegen (3).

Wenn man abschliessend aus allen in der Literatur vorliegenden Untersuchungen einen groben Abriss über die Wirkung von Salzen seltener Erden auf den tierischen Organismus zeichnen will, kommt man zu dem Ergebnis, dass die pharmakologisch günstigste Auswahl von Salzen seltener Er-

den, in mittleren Dosen verabreicht, zwar das Zellbild der Leber und teilweise der Niere in unphysiologischer Weise beeinflusst, eine toxische Schädigung dieser parenchymatösen Organe jedoch mit Sicherheit nicht nachzuweisen ist. Ähnliche Verhältnisse finden sich bei den diskutierten Einflüssen auf den Stoffwechsel bei Applikation mittlerer Dosen.

Die beschriebenen Speichervorgänge lassen noch kein einheitliches Bild zu, da gerade Versuche mit Radioisotopen und mit nicht radioaktiven seltenen Erdsalzen unterschiedliche Ergebnisse aufgewiesen haben.

So können Untersuchungen mit radioaktivem Thrombodium (17) nicht unbedingt Aussage über das normale Handelspräparat gestatten und es ist sicherer, Ablagerungsversuche mit nichtmarkiertem Thrombodium zur Entscheidung heranzuziehen.

Die vorliegende Arbeit soll nun Aussage darüber geben, wie weit bei ein- bis vierfach therapeutischer Verabreichung von nichtmarkiertem Thrombodium Ablagerungen in den parenchymatösen Organen von Kaninchen sowohl unmittelbar nach der Behandlung, als innerhalb eines Zeitraumes von drei bis acht Monaten nachzuweisen sind.

Material und Methodik

Als Versuchstiere dienten Kaninchen in einem Alter von ein bis zwei Jahren.

Das verwendete Thrombodium lag in der üblichen Handelsform vor. So entsprachen 0,5 ccm der Injektionslösung 11,25 mg Neodymsulfoisonikotinat. Das sind auf ein Kaninchen mit dem Durchschnittsgewicht von 3 kg umgerechnet, ca. 3,7 mg/kg Körpergewicht.

Die Differenz zwischen der in der chirurgischen Klinik verwendeten Dosis am Menschen in Höhe von 3,5 mg/kg Körpergewicht (2 Ampullen = 225 mg/ 64 kg) zu der beim Kaninchen applizierten Menge, war zu vernachlässigen.

Im Tierversuch wurde die Dosis auch auf das zwei- und vierfache der therapeutischen Gaben erhöht. Dies entspricht einer Menge von 1,0 bzw. 2,0 ccm der Injektionslösung.

Wir injizierten analog der in der Klinik vorliegenden Richtlinien nach folgendem Schema:

5 Tage	je	0,5 ccm	¹⁾
am 7. Tag		0,5 ccm	
am 9. Tag		0,5 ccm	
am 11. Tag		0,5 ccm	
am 14. Tag		0,5 ccm	
am 17. Tag		0,5 ccm	

Bei den letzten 5 Kaninchen reduzierten wir die Dosis, ebenfalls in der Klinik, auf 8 Injektionen insgesamt, wobei wir das Injektionsschema beibehielten und am 11. Tag nur 0,25 ccm verabreichten.

Die applizierten Thrombodymmengen wurden in die grosse Ohrvene des Kaninchens injiziert.

Die ersten 3 Tiere töteten wir durch Genickschlag. Da jedoch eine starke, durch den zentralen Tod bedingte Blutstauung vorwiegend in der Milz die histologische Beurteilung übermässig erschwerte, entschlossen wir uns, die folgenden Tiere durch Entbluten (Carotis) zu töten.

Die Sektion wurde unmittelbar darnach vorgenommen, so dass spätestens 10 Minuten später Probeexcisionen aus Leber und Milz entnommen werden konnten.

Als Fixationsmittel bedienten wir uns einer 10 %-igen Formaldehydlösung, absolutem Alkohol und, für das Knochenmark, der Orthschen Flüssigkeit (Romeis §247). Die Präparate färbten wir mit Hämatoxylin-Eosin, nach der Turnbolls-Blau-Reaktion (Romeis §1204), mit Sudan III (Romeis § 1045) und nach Best (Romeis § 1102 f).

Bei verschiedenen Kaninchen wurde, etwa in der Mitte des Rückens, auf einer Fläche von gut 5-Markstück-Grösse, das Fell geschoren und die nun frei zugängliche Haut mit Crotonöl so oft bestrichen, bis sich eine sterile Entzündung zeigte. Diese Entzündung wurde während der Behandlung künstlich mit Crotonöl aufrecht erhalten.

1) bzw. 1,0 oder 2,0 ccm

Beobachtungen und Ergebnisse

Unsere Ergebnisse stützen sich auf die Untersuchung von 33 Kaninchen, die auf zwei Gruppen verteilt wurden.

Die Tiere der ersten Gruppe, die die Versuchsbezeichnung "K" erhalten haben, wurden erst nach einer Beobachtungszeit von 3 bis 8 Monaten getötet, während die Tiere der zweiten Gruppe mit der Versuchsbezeichnung "T" unmittelbar nach bzw. während der Behandlung getötet und seziiert wurden (Tabelle).

In allen Fällen, mit Ausnahme der zu Grunde gegangenen Tiere, wurden die verabreichten Thrombocytdosen gut vertragen. Es konnten auch bei längerer Beobachtungszeit weder im Allgemeinbefinden der Tiere, noch an der Fresslust Unverträglichkeitserscheinungen festgestellt werden.

Bei verschiedenen Kaninchen fand man auf dem Sektionstisch im Omentum, vorwiegend im Bereich des Magens und des Duodenums kleine, erbsengrosse, dünnwandige, durchsichtige und mit klarer Flüssigkeit gefüllte Gebilde, die an der Innenseite der Cystenwand eine gut stecknadelkopfgrosse, weissliche Erhebung aufwiesen. In einem andern Fall sahen wir einen knapp kirschgrossen derben Tumor, der mit Leber und Duodenum verbacken war und dessen histologische Untersuchung ein nekrotisierendes Fibroadenom mit Kalkeinlagerungen ergeben hat.

Diese Befunde standen jedoch nicht in erkennbarer Abhängigkeit von irgendwelchen makroskopischen oder mikroskopischen Veränderungen.

Auch die histologische Untersuchung der Lunge, des Pankreas, der Nebenniere und des Thymus ergaben keinen Anhalt für pathologische Reaktionen.

Tabelle. - Grob schematische Darstellung der Speicherungsintensität mit pathologischen Bemerkungen.

Zeichenerklärung:

- A = Bezeichnung des Versuchstieres
 B = Gewicht in kg
 C = Injizierte Thrombocytenmenge in ccm
 D = Anzahl der Tage nach letzter Injektion
 E = Histologie (Bei unvollständigen Angaben entweder unausgiebige Organprobe oder kein path. Befund).
 (-) = keine Speicherung
 (+) = schwache Speicherung
 (++) = deutliche Speicherung
 (+++) = stark ausgeprägte Speicherung

A	B	C	D	E
K 1 ⁺)	3,0	10 x 1,0	95	Milz: Hämosiderin (+) Riesenzellen
K 2 ⁺)	2,8	10 x 2,0	95	Milz: Hämosiderin (++) Riesenzellen
K 3 ⁺)	3,1	10 x 2,0	95	Milz: Hämosiderin (++) pigmenthaltige Riesenzellen
K 4	3,0	10 x 2,0	212	Milz: Fremdstoff (++) Hämosiderin (+) Kn. M.: Hämosiderin (+) Fremdstoff (++)
K 5	2,8	10 x 2,0	212	Milz: Fremdstoff (++) Hämosiderin (++) Riesenzellen Kn. M.: Fremdstoff (++)

+) durch Genickschlag getötet

A	B	C	D	E	
K 6	2,8	10 x 0,5	242	Milz:	Fremdstoff (+) Hämosiderin (++)
				Kn. M.:	Fremdstoff (++)
K 7	2,9	10 x 0,5	242	Milz:	Fremdstoff (+) Hämosiderin (+++)
				Kn. M.:	Fremdstoff (+) Hämosiderin (++)
K 8	3,0	10 x 0,5	242	Milz:	Fremdstoff (+) Hämosiderin (++)
				Kn. M.:	Fremdstoff (+) Hämosiderin (+)
K 9	2,4	10 x 2,0	243	Milz:	Fremdstoff (++) Hämosiderin (+++)
				Kn. M.:	Fremdstoff (+) Hämosiderin (-)
K 10	3,0	10 x 0,5	243	Milz:	Fremdstoff (+) Hämosiderin (+)
				Kn. M.:	Fremdstoff (+) Hämosiderin (+)
K 11	3,2	10 x 1,5	243	Milz:	Fremdstoff (-) Hämosiderin (+)
				Kn. M.:	Fremdstoff (+) Hämosiderin (+)
K 12	2,5	10 x 0,5	246	Milz:	Fremdstoff (+) Hämosiderin (++)
				Kn. M.:	Fremdstoff (+) Hämosiderin (+)

A	B	C	D	E		
T 0	3,0	10 x 2,0	4	Milz:	Fremdstoff	(++)
					Hämosiderin	(++)
				Kn. M.:	Fremdstoff	(++)
				Leber:	Fremdstoff	(++)
					Parenchymirritation	
				Niere:	Harnkanälchenschwellg.	
T 1	2,7	5 x 2,0	1	Milz:	Fremdstoff	(++)
					Übergänge	
					Hämosiderin	(++)
				Leber:	Fremdstoff	(+)
T 2	2,4	5 x 1,0	1	Milz:	Fremdstoff	(+)
					Übergänge	
					Hämosiderin	(++)
				Kn. M.:	Fremdstoff	(+)
				Leber:	Fremdstoff	(+)
					Parenchymirritation	
T 3	3,2	6 x 1,0	1	Milz:	Fremdstoff	(+)
					Hämosiderin	(+++)
				Kn. M.:	Fremdstoff	(++)
					Megakarioz. vermehrt	
				Leber:	Fremdstoff u.	
					Parenchymirritation	
				Niere:	Harnkanälchenschwellg.	
T 4	2,7	6 x 2,0	2	Milz:	Fremdstoff	(++)
				Kn. M.:	Fremdstoff	(++)
				Leber:	Fremdstoff	(++)
					Parenchymirritation	
				Niere:	Harnkanälchenschwellg.	

A	B	C	D	E		
T 5	2,7	10 x 2,0	9	Milz:	Fremdstoff	(++)
					Hämosiderin	(++)
				Kn. M.:	Fremdstoff	(++)
				Leber:	Fremdstoff	(+)
					Parenchymirritation	
T 6	2,7	10 x 2,0	9	Milz:	Fremdstoff	(+++)
					Hämosiderin	(++)
				Kn. M.:	Fremdstoff	(++)
				Leber:	Starke Parench. Irrit.	
T 7	3,0	10 x 2,0	9	Milz:	Fremdstoff	(+++)
					Hämosiderin	(+)
				Kn. M.:	Fremdstoff	(+++)
				Leber:	Fremdstoff	(+)
					Parenchymirritation	
T 8	3,2	5 x 0,5	0	Milz:	Fremdstoff	(+)
					Hämosiderin	(+)
				Kn. M.:	Fremdstoff	(+)
				Leber:	Fremdstoff	(+)
					periportale Rundzellen- infiltration	
				Niere:	Harnkanälchenschwellg.	
T 9	3,0	5 x 0,5	0	Milz:	Fremdstoff	(+)
					Hämosiderin	(++)
				Kn. M.:	Fremdstoff	(++)
					Hämosiderin	(+)
				Leber:	Fremdstoff	(+)
T 10	3,5	10 x 0,5	1	Milz:	Fremdstoff	(++)
					Hämosiderin	(++)
				Kn. M.:	Fremdstoff	(+)
				Leber:	Parenchymirritation	

A	B	C	D	E		
T 11	3,0	7 x 0,5 + 0,25	3	Milz:	Fremdstoff	(+)
					Hämosiderin	(+)
				Leber:	leichte Parench. Irrit.	
				Niere:	Hamkanälchenschwellg.	
T 12	3,4	7 x 0,5 + 0,25	3	Milz:	Fremdstoff	(+)
					Hämosiderin	(++)
				Kn.M.:	Fremdstoff	(+)
				Leber:	Fremdstoff	(+)
T 13	2,7	7 x 0,5 + 0,25	3	Milz:	Fremdstoff	(+)
					Übergänge	
					Hämosiderin	(++)
				Kn.M.:	Fremdstoff	(+)
					Megakariozyten verm.	
T 14	2,8	7 x 0,5 + 0,25	3	Milz:	Fremdstoff	(+)
					Hämosiderin	(++)
				Kn.M.:	(-)	
				Leber:	Fremdstoff	(+)
T 15	3,6	7 x 0,5 + 0,25	3	Milz:	Fremdstoff	(+)
					Hämosiderin	(++)
				Kn.M.:	Fremdstoff	(+)
T A		6 x 1,0			Tiere gestorben	
T B		6 x 1,0		Leber:	Fremdstoff	(++)
T C		6 x 1,0			Kapillarödem	
T D		5 x 0,5				
T E		7 x 0,5		Tod durch Verbluten		

Im Gegensatz dazu stehen Beobachtungen an Leber, Milz und Knochenmark.

Neben der Speicherung eines Fremdstoffes in den Retikulumzellen dieser drei Organe, finden sich in der Leber unterschiedlich ausgeprägte Struktur- und Zellveränderungen, die einerseits von der Menge des verabreichten Thrombodysms, andererseits von der Konstitution des jeweiligen Tieres abhängig waren.

In den Leberzellen kann man immer wieder eine feinkörnige, schaumige Granulierung des Cytoplasmas beobachten. Daneben begegneten uns Bilder von trüber Schwellung der Leberzellen. Diese Erscheinungen sind aber nicht in allen Fällen vorhanden und nur bei einigen Tieren deutlich ausgeprägt. Sie können vereinzelt allerdings noch ein stärkeres Ausmass erreichen.

Die Chromatinverteilung in den Zellkernen ist oft recht verschiedenartig, so dass teilweise im Zentrum der Acini die Leberzellen mit gröber granuliertem Plasma und gut färbbarem, etwas entrundetem Kern vorherrschen, während um die periportalten Felder Zellen mit feiner granuliertem, fast homogenem Plasma und schwächer färbbaren, grösseren Kernen überwiegen (Abb. 1, s. Anhang). Besonders dieser Befund scheint in starker Abhängigkeit von der verabreichten Thrombodymdosis zu stehen. Die Beurteilung von Kernpyknosen war bei den von uns gewählten Färb- und Fixierverfahren erschwert. Zwar konnten in einem Fall diffus verstreute Leberzellnekrosen beobachtet werden, doch liessen sich bei den anderen Tieren Zelluntergänge nicht mit Sicherheit nachweisen. Auch die Fettfärbung ergab keinen Anhaltspunkt für Degenerationsprozesse.

Häufiger findet man eine Dissoziation der Leberbälkchen, d.h. eine gewisse Unruhe in ihrer radiären Anordnung. Sie ist gewöhnlich auf die zentralen Abschnitte der Leberläppchen beschränkt.

Die Kupfferschen Sternzellen weisen fast immer eine Vergrösserung auf (Abb. 1 und 2). In ihrem Zellplasma kann recht häufig eine verschieden starke Speicherung von Fremdstoff vorgefunden werden, der als bräunliches, feinkörniges, auf die Turnbullsblaureaktion nicht ansprechendes "Pigment" imponiert. In Einzelfällen scheint der Zellkern dieser Speicherzellen geradezu in diesem Fremdstoffpaket zu ersticken. Auch kann die Schwellung der Kupfferschen Sternzellen so erheblich sein, dass diese

von den Kapillarwänden abgelöst werden. Häufig lassen sich vermehrt Kernteilungsbilder sowohl an den Kupfferschen Sternzellen als auch im Leberparenchym beobachten.

Ähnliche Speichervorgänge sehen wir in Milz und Knochenmark. In der Milz findet sich dieser Fremdstoff ausschliesslich im Bereich der Pulpa, wo er offenbar intrazellulär in den Endothelien der Sinuskapillaren als fein-bis grobgranuliertes, blass bis kräftig braun erscheinendes "Pigment" abgelagert wird (Abb. 3 s. Anhang).

Neben diesen hellbraunen Speicherungsarealen fallen in der Turnbullaufärbung leuchtend blaue Granulaanhäufungen auf, die ebenfalls von den Endothelzellen der Sinuskapillaren aufgenommen werden. Diese Hämosiderinspeicherungen findet man bisweilen in bemerkenswert starker Intensität, so dass auch bei 500-facher Vergrösserung 4 bis 5 solcher Gebilde im Gesichtsfeld erscheinen (Abb. 4 s. Anhang). Jedoch lässt sich dieser Befund in keine Abhängigkeit von der applizierten Thrombocytenmenge bringen. Bemerkenswert ist lediglich eine vereinzelte Anhäufung von gleichen Granula, die eine grünliche bis türkisfarbene Tönung zeigen und augenscheinlich eine Übergangsform zwischen beiden Speicherungssystemen vermuten lassen.

Wenn im Knochenmark solche Übergangsformen seltener in Erscheinung treten, so finden sich doch auch in diesem Organ neben der Speicherung eines blassbraunen, feingranulierten Fremdstoffes (Abb. 5 und 6 s. Anhang) Hämosiderinablagerungen von wechselnder Intensität. Diese Befunde erreichen allerdings nicht den Grad der in der Milz vorgefundenen Speicherung.

An der Niere war, mit Ausnahme von wenigen Einzelfällen, bei denen die Epithelien der Harnkanälchen eine trübe Schwellung aufwiesen, kein krankhafter Befund zu erheben.

Ebenso konnten an den Lebern aller "K" Kaninchen (Tabelle) sämtliche Zeichen einer Parenchymveränderung und Fremdstoffspeicherung, wie sie bei den Tieren der zweiten Versuchsreihe gesehen worden sind, mit Sicherheit nicht mehr nachgewiesen werden.

Da nach unseren Untersuchungen Thrombocyten ausschliesslich im RES von Leber, Milz und Knochenmark gespeichert wird, jedoch Anteile dieses Systems überall im Organismus verteilt sind, versuchten wir durch Aktivierung der zum RES zählenden adventitiellen und fibrocytären Ele-

mente in der Cutis und im Unterhautzellgewebe (K a u f m a n n (14)) eine Verschiebung in der Thrombocytenverteilung zu erzielen. Zwar scheint mit der durch Crotonöl gesetzten sterilen Entzündung in der Haut eine Aktivierung der entsprechenden Anteile des RES erfolgt zu sein, doch konnten in keinem Fall Speichervorgänge irgend eines körperfremden Stoffes in dieser Umgebung beobachtet werden. Es liegt demnach die Vermutung nahe, dass Thrombocyten eine deutliche Affinität dem RES der blutbildenden Organe gegenüber eigen ist.

Innerhalb unserer Versuchsreihe gingen 5 Tiere, deren Ernährungszustand nicht ganz befriedigend war, zu Grunde (Tabelle). Bei 4 Tieren konnten im Omentum verhältnismässig viele der schon beschriebenen, cystenartigen Gebilde vorgefunden werden. Die histologische Untersuchung der Leber ergab ein ausgeprägtes Kapillarödem und eine Verschmälerung der Zellbalken (Abb. 7 s. Anhang). Daneben fielen zwei ältere, narbige, abgekapselte Granulome, wahrscheinlich tuberkulöser Natur, auf.

Diskussion und Zusammenfassung

Nach Applikation von therapeutischen Thrombocyten Dosen, wie sie in der Klinik bereits zur Thrombo-Embolieprophylaxe Verwendung finden, untersuchten wir die Speichervorgänge an Organen von Kaninchen. Nach unseren Beobachtungen wird Thrombocyten ausschliesslich im RES der blutbildenden Organe, also in den Kupfferschen Sternzellen der Leber in den Sinusendothelien der Milz und in den phagozytierenden Zellen des Knochenmarks abgelagert. Die Verteilung in diesen Organen dürfte annähernd gleichmässig sein und ist in ihrem Ausmass abhängig von der Grösse der Dosierung.

Thrombocyten vermag eine gewisse Irritation des Leberparenchyms, in erster Linie des RES auszulösen. Wieweit dabei die Antikörper bzw. Immunkörperbildung, die nach K a u f m a n n (14) dem RES zugesprochen wird, bestimmten Einflüssen unterliegt, kann nicht beurteilt werden. Die Spei-

cherung von Thromboiden in der Leber führt vorübergehend zu geringgradigen, reversiblen Strukturveränderungen. Entzündliche Reizerscheinungen waren dabei nie zu beobachten. Die Thromboidpartikelchen lösen keine Fremdkörperreaktion im Sinne von Bindegewebswucherungen, Granulationsbildungen, Leuko- oder Lymphozyteninfiltrationen aus. Vergleichende Untersuchungen von Tieren, die unmittelbar nach den Thromboidgaben getötet wurden, mit anderen Tieren, bei denen die letzte Thromboidinjektion 3 bis 8 Monate zurücklag, lassen vermuten, dass die Thromboidteilchen nicht in der Leber verbleiben. Jedenfalls liessen sie sich nach dieser Zeit nicht mehr mit Sicherheit nachweisen.

Die von Hartenbach erhobenen Befunde liessen einen derartigen Rückschluss nicht ohne weiteres zu, da die Kaninchen eine abnorm grosse Menge Thromboid erhalten hatten, deren Eliminierung naturgemäss verzögert sein muss. Ausserdem war eine strenge Differenzierung der Thromboidablagerungen von den Hämosiderinablagerungen durch Hinzunahme der Eisenfärbung erst in der jetzigen Untersuchungsreihe vorgenommen worden. Ob oder inwieweit ein ursächlicher Zusammenhang zwischen den fast regelmässig im Knochenmark und Milz gefundenen Hämosiderinablagerungen und dem applizierten Thromboid besteht, kann nicht beurteilt werden, trotzdem sich an Hand verschiedener histologischer Präparate eine Übergangsform zwischen Thromboid- und Hämosiderinablagerungen vermuten lässt. Immerhin deutet dieser Befund auf eine intravaskuläre Blutzerstörung hin.

Diese Beobachtungen decken sich übrigens mit den von Vincke wenige Wochen vor Fertigstellung unserer Arbeit veröffentlichten Ergebnissen (30).

In der Milz und im Knochenmark wird Thromboid ohne irgendwelche Reizerscheinungen und Kernveränderungen abgelagert. Auch hier beobachteten wir im Laufe von Monaten ein langsames Schwinden der Fremdkörperpartikelchen. Sie halten sich am längsten im Knochenmark.

Es muss betont werden, dass gesunde Tiere sich bei der von uns gewählten Dosis, die zum Teil über der therapeutischen lag, ohne irgendwelche Störungen entwickelten. Es darf aber nicht ausser Acht gelassen werden, dass bei einem Teil der Tiere Cytoplasmaveränderungen der Leberzellen mit Ödem und Schwellung des Reticulo-Endothelialsystems beobachtet wurden und fünf Kaninchen, deren Ernährungszustand nicht ganz befrie-

digend war, nach Thrombodyminjektionen eingegangen sind. Dies weist darauf hin, dass bei kachektischen Patienten oder bei Patienten mit einem Leberschaden höhere Thrombodymgaben nicht gleichgültig sein können.

In der chirurgischen Klinik wurde auf Grund dieser Beobachtungen die therapeutische Dosis in der Weise herabgesetzt, dass Patienten lediglich in den ersten drei Tagen, nämlich zu dem Zeitpunkt der höchsten Gefährdung zur Thrombenbildung 250 mg Thrombodym erhalten.

Nachdem Wilbrand bei Überprüfung des Verhaltens der Eiweissfraktion nach Applikation von therapeutischen Thrombodymdosen am Menschen keine Beeinträchtigung der Leberfunktion beobachten konnte (29), wäre die Ausweitung unserer Versuche an Kaninchen, denen künstlich durch Tetrachlorkohlenstoff ein Leberschaden gesetzt worden ist, dringend angezeigt. Es scheint uns beachtenswert festzustellen, wie weit unterstrenger Beobachtung, bei geringen Gaben von Thrombodym eine Verstärkung des Schadens eintritt.

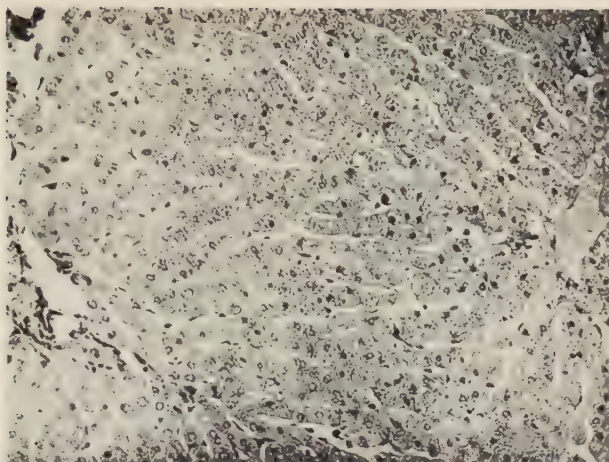


Abb. 1. Leberparenchymirritation nach Verabfolgung von 10 x 2,0 ccm Thrombolyd. Kupffersche Sternzellen geschwollen. Granulierung des Plasmas und Chromatinverteilung unterschiedlich. (HE; 227 x)

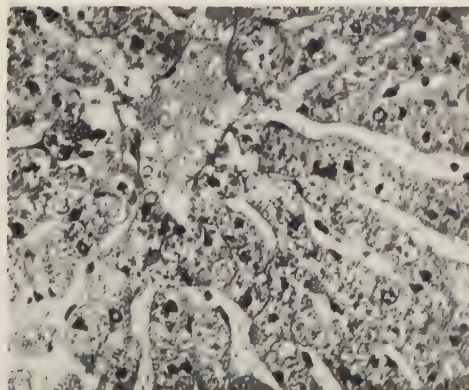


Abb. 2. In der Leber mässige Schwellung des reticuloendothelialen Systems und Kernentrübung der Parenchymzellen nach Gabe der 4-fach therapeutischen Dosis Thrombolyd. Sektion 4 Tage nach letzter Injektion (HE; 528 x)

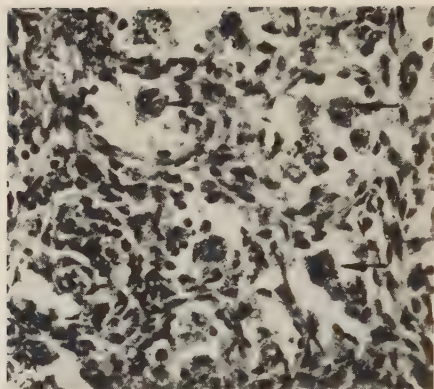


Abb. 3. Speichervorgänge von feingranuliertem Thrombocytem (in Bildmitte) ↓ und grobgranuliertem Hemosiderin (rechts unten) → bei Turnbullsblaufärbung der Milz. Dosis: 10 x 2,0 (592 x)

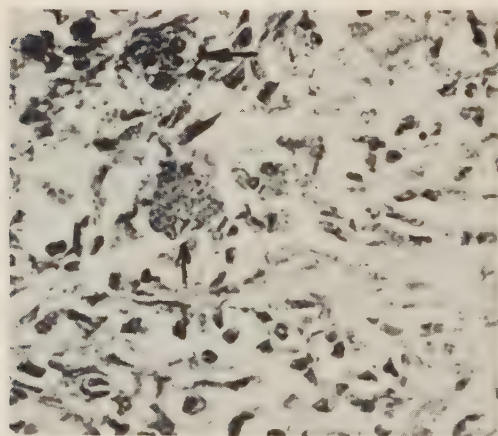


Abb. 4. Ausgeprägte Hemosiderinablagerungen innerhalb abgelöster Endothelien der Milzsinuskapillaren. Dosis: 5 x 1,0 (HE; 528 x)

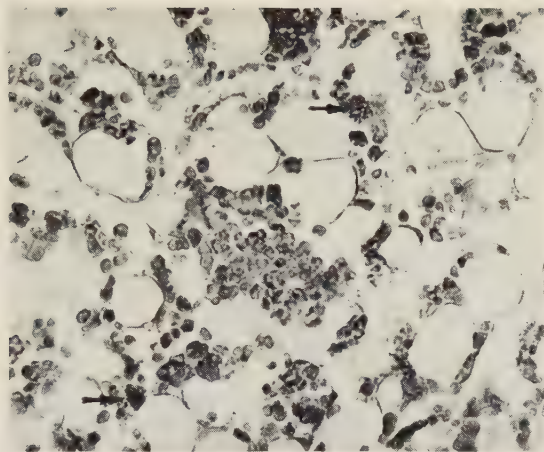


Abb. 5. Thrombocytoparikelchen, die im Knochenmarkretikulum von phagozytierenden Zellelementen gespeichert werden. Reaktionslose Umgebung. Dosis: 10 x 2,0. Sektion kurz nach letzter Injektion → (Turnbullsblau; 528 x)

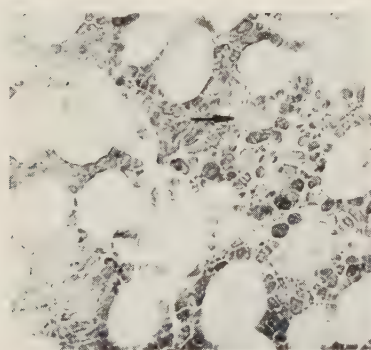


Abb. 6. Speicherungsbefund → im Knochenmark 8 Monate nach Thrombocytenbehandlung mit 4-fach therapeutischer Dosierung. (Mitte des Bildes gegen rechts oben; 528 x)

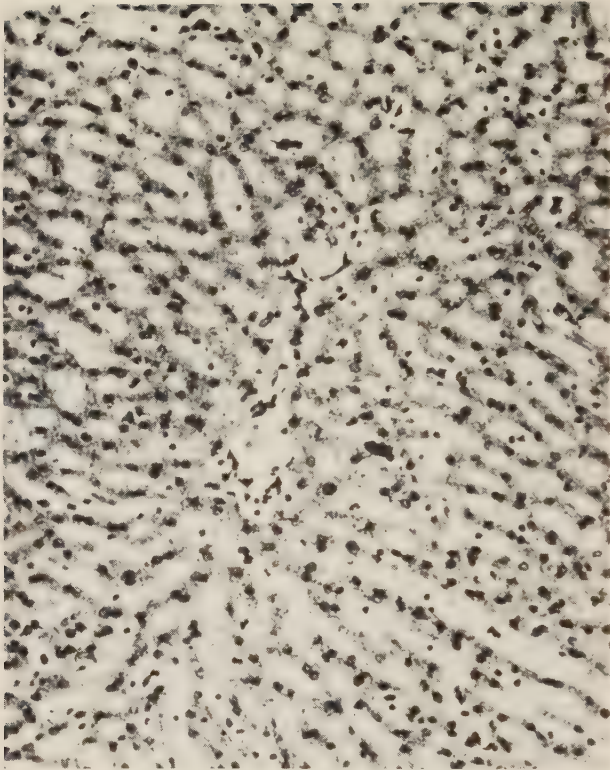


Abb. 7. Stärkere Leberveränderung an Tieren, die nach einer Thrombocythämie von 6 x 1,0 zu Grunde gingen. Neben mässigen autolytischen Veränderungen auffällige Erweiterung der Leberkapillaren mit Kernpyknosen, intra-zellulären Granulaeinlagerungen und deutlichem Plasmaschwund. Phagocytose der Kupfferschen Sternzellen. (HE; 227 x)

Herrn Professor Dr. E. K. Frey darf ich an dieser Stelle sehr dafür danken, dass er mir die Möglichkeit gab, an seiner Klinik diese Arbeit durchzuführen.

Für die liebenswürdige Überlassung des Themas, für mancherlei wertvolle Anregung und für Übernahme des Referates danke ich Herrn Oberarzt Dozent Dr. Hartenbach verbindlichst.

Literatur

- 1) Aiazzi-Mancini, M.: Contributo alla Farmacologia delle Terre Rare. III. - Azione astringente dei sali di lantano. Arch. di Fisiol. 25, 257, 1957.
- 2) Bamann, E., F. Fischler, H. Trapmann u. K. H. Eberhardt: Über die biologischen Wirkungen der Salze seltener Erdmetalle, vornehmlich des Lanthans und des Cers, bei intravenöser Injektion. Kl. Wschrft. 25/26, 588, 1954.
- 3) Catsch, A.: Experimentelle Grundlagen einer Therapie der Vergiftung, mit radioaktiven Substanzen. Strahlentherapie 99, 290, 1956.
- 4) Casperson, T.: Über den chemischen Aufbau der Strukturen des Zellkerns. Scand. Arch. Physiol. 73: Supplement 8, 1936.
- 5) Dyckerhoff, H., W. v. Behm, N. Goosens, u. H. Miehler: Über die Gerinnung des Blutes II. Biochem. Z. 288, 271, 1936.
- 6) Dyckerhoff, H. u. N. Goosens: Über die thrombose-verhütende Wirkung des Neodyms (Neodympräparat "Auer 144"). Z. f. ges. exp. Med. 106, 181, 1939.
- 7) Dyckerhoff, H., u. H. F. Kürten: Über die Gerinnung des Blutes I. Biochem. Z. 284, 111, 1936.
- 8) Fischler, F., u. K. W. Roeckl: Über die experimentelle Beeinflussung der Leberfunktionen und der anatomischen Leberstruktur durch Einwirkung seltener Erden. Arch. f. exp. Path. 189, 5, 1938.

- 9) Gofman, J. W.: Studies with Colloids Containing Radioisotopes of Yttrium, Columbium, and Lanthanum. II. The Controlled Selective Localisation of Radioisotopes of Yttrium, Zirkonium, and Columbium in the Bone Marrow, Liver and Spleen. J. of. Lab. and Clinical Med. 34, 297, 1949.
- 10) Guidi, G.: Contributo alla Farmacologia delle Terre Rare: Il Neodimio. Arch.intern. pharmacodyn. 37, 305, 1930.
- 11) Hammarsten, E.: Zur Kenntnis der biologischen Bedeutung der Nukleinsäureverbindungen. Biochem. Z. 144, 383, 1924.
- 12) Hartenbach, W.: Über die praktische Bedeutung der gebräuchlichsten Antikoagulantia in der Chirurgie Münch. Med. Wschrft. 14, 423, 1955.
- 13) Häusler, H., u.H. Schnetz: Über die Blutgerinnungshemmung durch Metall in vitro. Biochem. Z. 275, 187, 1935.
- 14) Kaufmann, E.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Walter de Gruyter-Verlag, 1954.
- 15) Kürten, H. W.: Die Gerinnung des Blutes. Die seltenen Erden Neodym und Thorium als Hemmungsfaktoren. Z.f.d.ges. exp. Med. 99, 112, 1936.
- 16) Lass, A., E.Scharpff u. K. Wunderlich: Speicherung des Neodyms im Organismus. Klin.Wschrft. 33, 959, 1955.

- 17) Laszlo, D., D.M. Ekstein, R. Lewin, u.K.G. Stern:
Biological Studies on Stable and Radioactive Rare Earth Compounds. I. On the Distribution of Lanthanum in the Mammalian Organism. J. of the Nat. Cancer Inst. 13, 559, 1952.
- 18) Lewin, R., G.K. Stern, D.M. Ekstein, L. Woidowsky u. ~~D.~~ Laszlo:
Biological Studies on Stable and Radioactive Rare Earth Compounds. II. The Effect of Lanthanum on Mice Bearing Ehrlich Ascites Tumor. J. of the Nat. Cancer Inst. 14, 45, 1953.
- 19) Oelkers, H. A., u.E. Vincke:
Zur Pharmakologie der seltenen Erden.
2. Mitteilung: Wirkung auf das Blutbild.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. 188, 53, 1937.
- 20) Romeis, B.:
Taschenbuch der mikroskopischen Technik.
Leibnitz Verlag, 1948.
- 21) Stern K.G. u. M. A. Steinberg:
Desoxyribonucleic Acid Complexes of Rare Earths. Biochimica et Biophysica Acta 11, 553, 1953.
- 22) Vincke, E.:
Die Blutgerinnungshemmende Wirkung der seltenen Erden. Z. f. physiol. Chemie, 272, 65, 1942.
- 23) Vincke, E.:
Untersuchungen über Thromboseprophylaxe mit organischen Salzen seltener Erden. 1. Mitteilung: Darstellung der Salze und Wirkung auf das Blut. Z. f. exp. Med. 113, 522, 1944.

- 24) Vincke, E.: II. Mitteilung: Toxizität und Wirkung auf Herz und Kreislauf. Z.f.exp. Med. 113, 536, 1944.
- 25) Vincke, E.: II. Mitteilung: Die thromboseverhütende Wirkung des Neodymnicotinats. Arch.f. exp.Path. 204, 497, 1947.
- 26) Vincke, E., u.H.E. Never:
Über thromboseverhütende Wirkung des Neodymacetats. Arch.f.exp. Path. 194, 318, 1940.
- 27) Vincke, E., u.H.A. Oelkers:
Zur Pharmakologie der seltenen Erden.
I. Mitteilung: Wirkung auf die Blutgerinnung. Arch.f.exp.Path. 187, 594, 1937.
- 28) Vincke, E., u.H.A. Oelkers:
III. Mitteilung: Toxizität und Wirkung auf Stoffwechselvorgänge. Arch. f.exp.Path. 188, 465, 1937.
- 29) Wilbrand, U.: Klinische Erfahrungen mit dem neuen Antikoagulans Thrombodym. Dtsch.Med. Wschrft. 10, 330, 1953.
- 30) Vincke, E., u.E. Laas: Das Schicksal des Neodymsalzes der 3-Sulfo-isonikotinsäure im Organismus. Arzneim.-Forsch. (Drug.Res.) 7, 710-715, 1957.

